

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-207233

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/365
// C 07 D 307/88

識別記号
ABX

庁内整理番号
7375-4C
7252-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)8月21日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 抗動脈硬化症剤

⑯ 特 願 昭63-30527

⑰ 出 願 昭63(1988)2月12日

| | | | |
|---------|-----------------|-------|---------------------------|
| ⑱ 発 明 者 | 木 村 | 正 康 | 富山県富山市五稜1544 |
| ⑱ 発 明 者 | 原 田 | 正 敏 | 東京都新宿区百人町2-1-47 |
| ⑱ 発 明 者 | 関 田 | 節 子 | 東京都世田谷区上用賀1-18-22-202 |
| ⑱ 発 明 者 | 油 田 | 正 樹 | 東京都千代田区二番町12-7 株式会社津村順天堂内 |
| ⑲ 出 願 人 | 株 式 会 社 | ツ ム ラ | 東京都中央区日本橋3丁目4番10号 |
| ⑲ 出 願 人 | 国 立 衛 生 試 験 所 長 | | 東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号 |

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

抗動脈硬化症剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

ブチリデンフタライド、センキユノライドまたはリグスチライドを有効成分とする抗動脈硬化症剤。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

〔産業上の利用分野〕

本発明は動脈硬化症の治療に有効である抗動脈硬化症剤を提供するものである。

〔従来の技術および課題〕

従来、臨床的に動脈硬化性疾患の発症を抑えるために、高脂血症、高血圧等に対する治療薬である抗高脂血症剤、降圧剤が濫用されている。

また、血栓の形成を防止する目的で血小板の抗凝集剤等も使われている。

しかし、これらの薬剤は危険因子を予防するにとどまっているのが現状であり、動脈硬化性疾患に対する画期的な治療効果を有する薬剤の開発が

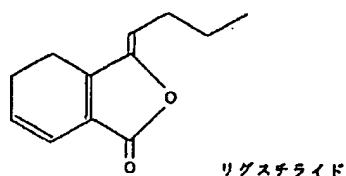
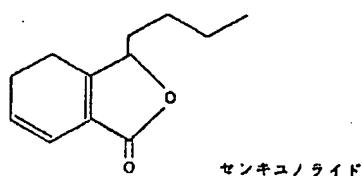
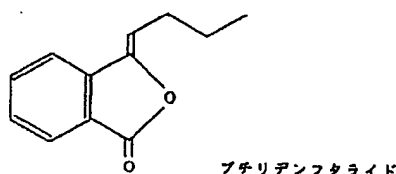
望まれていた。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者等は種々の生薬について、動脈硬化症の治療に効果を有する物質を探索すべく鋭意研究を行った結果、川芎に含まれる化合物であるブチリデンフタライド、センキユノライドおよびリグスチライドにその効果を見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、ブチリデンフタライド、センキユノライドまたはリグスチライドを有効成分とする抗動脈硬化症剤である。

ブチリデンフタライド、センキユノライドおよびリグスチライドの構造式はそれぞれ次の如くである。



ブチリデンフタライド、センキユノライド、リグスチライドは例えば以下に示すような一般的な抽出法により得ることができる。

生薬川芎を、水および/またはメタノール、エタノール等の水性有機溶媒を用い、好ましくは加温下で抽出し、抽出液を濃縮、乾燥して抽出エキ

スを得る。この抽出エキスを水に溶かし、クロロホルムを用いて分配し、クロロホルム層を濃縮、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン、エーテル、ベンゼン、アセトン等の有機溶媒から選ばれる少なくとも一種以上の溶出溶媒にて溶出させて、目的化合物を含むフラクションを分取することにより得ることができる。

具体例 2

具体例 1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいてヘキサン:エーテル(40:1)の溶出フラクションを分取し、溶媒留去して無色油状物質を得た。この無色油状物質の理化学的性質は、文献[薬学雑誌 97(3) 237-243(1977)]記載のリグスチライドの理化学的性質と一致した。

具体例 3

具体例 1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいてヘキサン:エーテル(39:1)の溶出フラクションを分取し、溶媒留去して無色油状物質を得た。この無色油状物質の理化学的性質は、文献[薬学雑誌 97(3) 237-243(1977)]記載のセンキユノライドの理化学的性質と一致した。

次に、ブチリデンフタライド、センキユノライ

ドを得る。この抽出エキスを水に溶かし、クロロホルムを用いて分配し、クロロホルム層を濃縮、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン、エーテル、ベンゼン、アセトン等の有機溶媒から選ばれる少なくとも一種以上の溶出溶媒にて溶出させて、目的化合物を含むフラクションを分取することにより得ることができる。

ブチリデンフタライド、センキユノライド、リグスチライドの製造の具体例を示すと次の如くである。

具体例 1

川芎 1 kg を粉碎し、70%メタノール溶液で2時間、60℃に加温しながら抽出した。抽出液を濃縮し、凍結乾燥して凍結乾燥エキス 160 g を得た。この凍結乾燥エキス 160 g を水 150 ml に溶解し、クロロホルム 2 l で分配し、クロロホルム層を濃縮、乾燥してクロロホルム抽出エキス 16 g を得た。このクロロホルム抽出エキスをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびエーテルの混合比率を順次変化させて

ドおよびリグスチライドが動脈硬化症の治療に有用であることについて実験例を挙げて説明する。

実験例

ddY系雄性マウス(6~7週齢)の大動脈から平滑筋細胞(以下、SMCと称する。)をシャムリイ(Chamley)らの方法[Julio H. Chamley, Gordon R. Campbell and Janet D. McConnell, Cell Tiss. Res. 177:503-522(1977)]に準じて単離し、10%牛胎仔血清(以下、PBSと称する。)を含むダルベッコ変法イーグル培地にて37℃、3日間、5%二酸化炭素インキュベーター内で前培養した。前培養したSMCに、ブチリデンフタライド、センキユノライド、ならびにリグスチライドをそれぞれ加えたもの、および加えなかったものを6日間培養し、培養後の細胞数よりSMC増殖抑制率を求めた。結果を下表に示す。

S M C 増殖抑制率

| | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 抑制率 (%) |
|------------|--------------------------------|----------------|
| ブチリデンフタライド | 5 | 80.2 \pm 7.1 |
| センキユノライド | 5 | 76.8 \pm 3.7 |
| リグスチライド | 5 | 75.6 \pm 2.7 |

この結果より、ブチリデンフタライド、センキユノライドおよびリグスチライド(以下、有効成分化合物と称する。)に強いS M C増殖抑制作用が認められた。動脈硬化症の初期病変では、動脈血管壁でのS M Cの増殖が起こっていることから、このS M Cの増殖を抑制すれば、動脈硬化症を治療することができる。

更に、有効成分化合物の経口投与での急性毒性試験をddY系雄性マウスおよびウイスター(Wistar)系雄性ラットを用いて行ったところ、具体例で得た有効成分化合物を500mg/kg経口投与しても死亡例はなかった。

合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

次に、有効成分化合物の投与量および製剤化について説明する。

有効成分化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。

投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で有効成分化合物の重量として10～500mgを1日数回に分けての服用が適当と思われる。

本発明の有効成分化合物において錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニツト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、有効成分化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で有効成分化合物の重量として1日1～100mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラツカセイ油、

ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に、実施例を示して具体的に説明するが、本発明はこれにより制限されるものではない。

実施例 1

| | |
|--------------------------|------------|
| ① コーンスターチ | 44g |
| ② 結晶セルロース | 40g |
| ③ カルボキシメチル セルロースカルシウム | 5g |
| ④ 軽質無水ケイ酸 | 0.5g |
| ⑤ ステアリン酸マグネシウム | 0.5g |
| ⑥ <u>ブチリデンフタライド</u> | <u>10g</u> |
| 計 | 100g |

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、ブチリデンフタライド20mgが含有されており、成人1日5～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 2

| | |
|--------------------------|------------|
| ① 結晶セルロース | 84.5g |
| ② ステアリン酸マグネシウム | 0.5g |
| ③ カルボキシメチル セルロースカルシウム | 5g |
| ④ <u>リグスチライド</u> | <u>10g</u> |
| 計 | 100g |

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、リグスチライド20mgが含有されており、成人1日5～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 3

| | |
|--------------------------------|------------|
| ① 結晶セルロース | 34.5g |
| ② 10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液 | 50g |
| ③ カルボキシメチル セルロースカルシウム | 5g |
| ④ ステアリン酸マグネシウム | 0.5g |
| ⑤ <u>センキュノライド</u> | <u>10g</u> |
| 計 | 100g |

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねっ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、センキュノライド20mgが含有されており、成人1日5～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 4

| | |
|--------------------------|-------|
| ① コーンスターチ | 84 g |
| ② ステアリン酸マグネシウム | 0.5 g |
| ③ カルボキシメチル セルロースカルシウム | 5 g |
| ④ 経質無水ケイ酸 | 0.5 g |
| ⑤ <u>ブチリデンフタライド</u> | 10 g |
| 計 | 100 g |

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、ブチリデンフタライド100mgが含有されており、成人1日1～5gを数回にわけて服用する。

実施例 5

| | |
|--------------------------------|-------|
| ① 結晶セルロース | 40 g |
| ② 10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液 | 50 g |
| ③ <u>センキュノライド</u> | 10 g |
| 計 | 100 g |

前記の処方に従って①～③を均一に混合し、撚り潰した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、センキュノライド100mgが含有されており、成人1日1～5gを数回にわけて服用する。

実施例 6

| | |
|------------------|--------|
| ① コーンスターチ | 89.5 g |
| ② 経質無水ケイ酸 | 0.5 g |
| ③ <u>リグスチライド</u> | 10 g |
| 計 | 100 g |

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

このカプセル剤1カプセルには、リグスチライ

ド20mgが含有されており、成人1日5～25カプセルを数回にわけて服用する。

実施例 7

| | |
|---------------------|--------|
| ① 大豆油 | 5 g |
| ② 注射用蒸留水 | 89.5 g |
| ③ 大豆リン脂質 | 2.5 g |
| ④ グリセリン | 2 g |
| ⑤ <u>ブチリデンフタライド</u> | 1 g |
| 計 | 100 g |

上記の処方に従って⑤を①および③に溶解し、これに②と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得た。

特許出願人 株式会社 津村順天堂
代 表 者 津 村 昭

特許出願人 国立衛生試験所
所 長 谷 村 顕 雄